

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

102 32 094.2

REC'D 17 NOV 2003

**Anmeldetag:**

15. Juli 2002

WIPO PCT

**Anmelder/Inhaber:**Gesellschaft für Biotechnologische Forschung  
mbH (GBF), Braunschweig/DEErstanmelder: Professor Dr. Gerhard Höfle,  
Braunschweig/DE**Bezeichnung:**

5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone

**IPC:**

C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der  
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. Juli 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Stenk

15. Juli 2002/ch

Unser Zeichen: 13171  
Neue Deutsche Patentanmeldung  
Hoefle

5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone

Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone, bei denen es sich um 16-gliedrige cytotoxische Makrolide der Formel I mit einem Anwendungspotential in der Krebstherapie und bei der Behandlung anderer Zellwachstumsstörungen handelt.

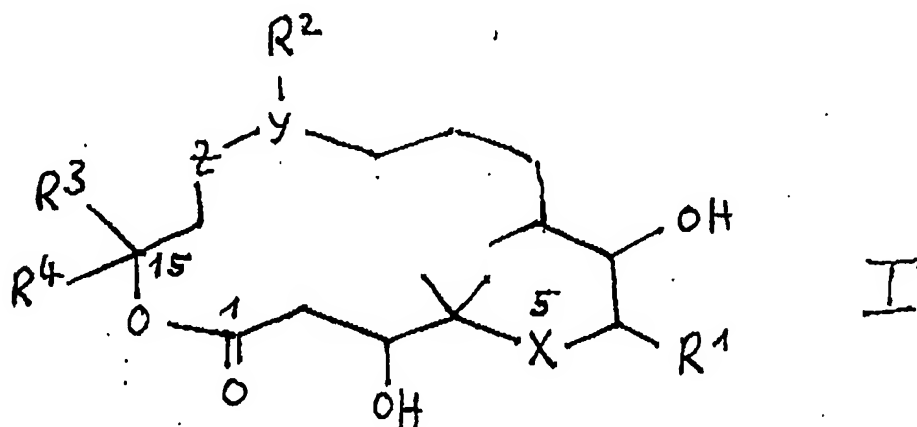
Epothilone sind bekannt. Sie sind zugänglich durch Fermentation des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* (GBF), durch Semisynthese (GBF, BMS), durch Genetic Engineering und heterologe Expression (Kosan Biosciences),

durch Totalsynthese (Danishefsky, Nicolaou, Schinzer, Novartis, Schering).

Allen bisher bekannt gewordenen Epothilonen ist gemeinsam, dass sie in 5-Position eine Ketogruppe ( $X = \text{Carbonyl}$ ) und am C15-Atom einen Wasserstoff tragen ( $R^3 = H$ ). Die vorliegende Erfindung betrifft nun Epothilone, die im Unterschied zum bekannten Stand der Technik entweder

- (1) für  $X$  eine Sulfoxidgruppe oder
- (2) am C15-Kohlenstoffatom mit  $R^3$  eine Alkyl- oder Alkenylgruppe oder
- (3) sowohl eine Sulfoxidgruppe  $X$  als auch eine Alkyl- oder Alkenylgruppe als Rest  $R^3$  aufweisen.

Die Erfindung betrifft also Epothilone der folgenden allgemeinen Formel I:



mit den folgenden Bedeutungen:

$X = >C=O$  oder  $>S=O$

$R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ Alkenyl

$R^2 = H$  oder  $C_{1-6}$ -Alkyl

$Y-Z = >C=C<$  oder  $>\underline{C-O-C}<$  (Epoxidring)

$R^3 = H$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ -Alkenyl

$R^4 =$  Bicycloaryl, Bicycloheteroaryl oder  $-C(R^5)=CH-R^6$ ,

wobei

$R^5 = H$  oder  $CH_3$  und

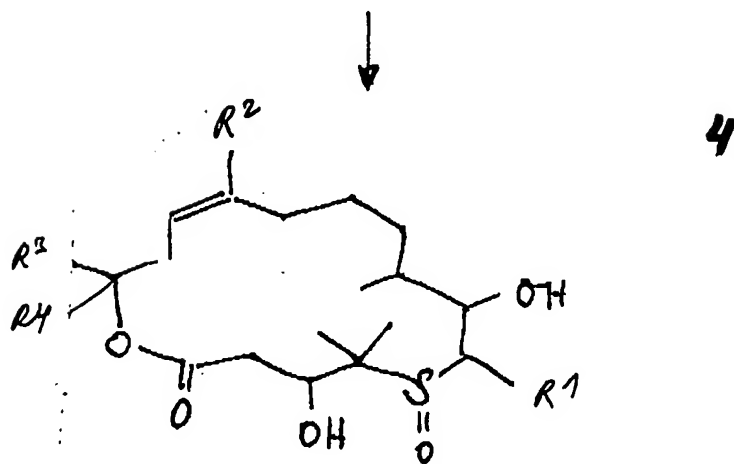
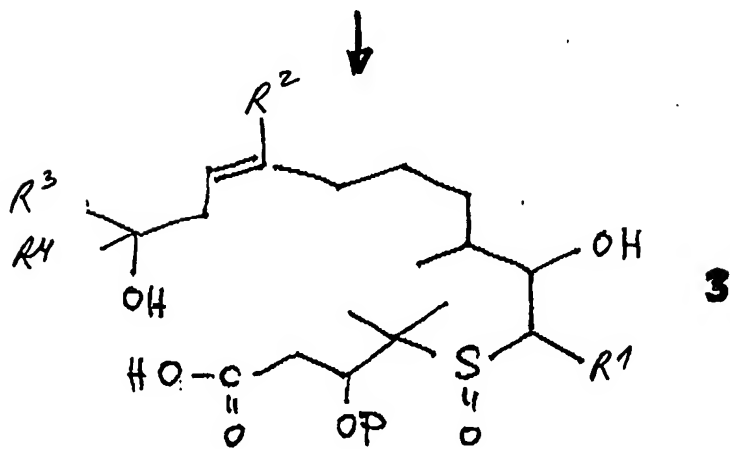
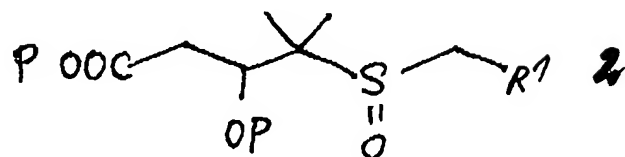
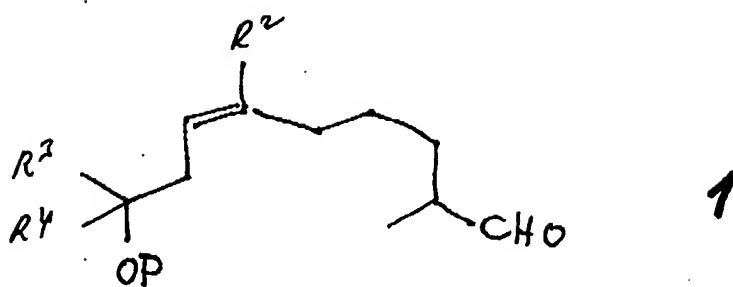
$R^6 =$  Aryl oder Heteroaryl

wobei X nicht  $>C=O$  bedeutet, wenn  $R^3 = H$  ist.

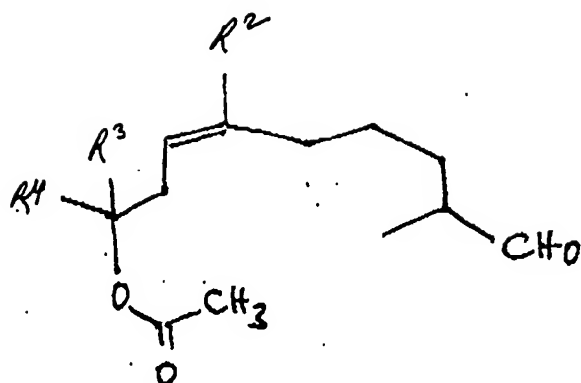
Eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit  $Z-Y = >C=C<$  kann aus einer Verbindung der Formel 1 durch Aldolreaktion mit einer Verbindung der Formel 2 hergestellt werden. In dem nachfolgenden Reaktionsschema bedeutet P eine in der Epothilon-Chemie übliche Schutzgruppe, beispielsweise eine Silylgruppe. Danach setzt man die erhaltene Verbindung der Formel 3 unter Ringschluss (Lakton-Bildung) zu einer Verbindung der Formel 4 um.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit  $Y-Z = >\underline{C-O-C}<$  (Epoxidring) kann man dadurch herstellen, dass man eine Verbindung der Formel 5 mit einer Verbindung der Formel 6 in einer Aldolreaktion umsetzt. Die resultierende Verbindung der Formel 7 kann man nach Freisetzung der Aldehydgruppe aus dem Acetal in einer Aldolreaktion zyklisieren, wonach man das erhaltene Lakton in 12,13-Stellung einer Epoxydierung unterwirft.

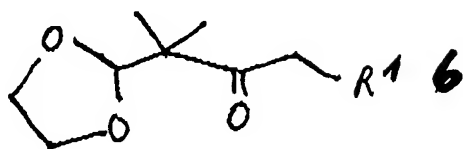
4



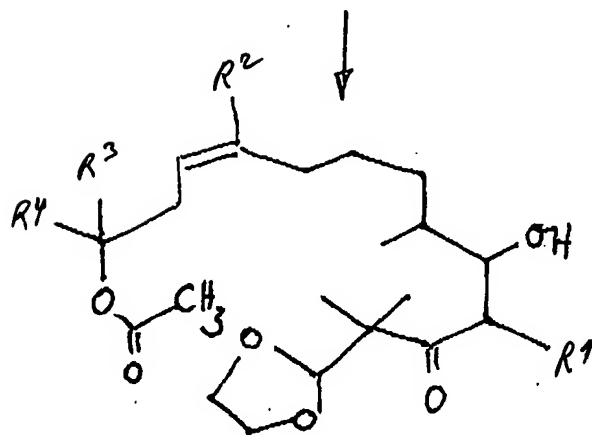
5



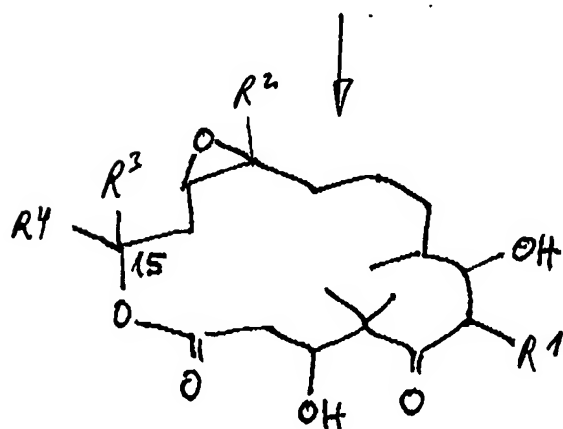
5



6



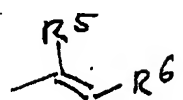
7



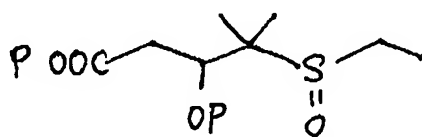
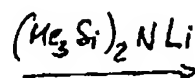
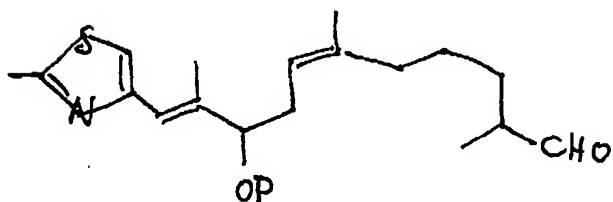
8

Nachstehend wird die Erfindung durch 2 Synthesebeispiele  
näher erläutert.

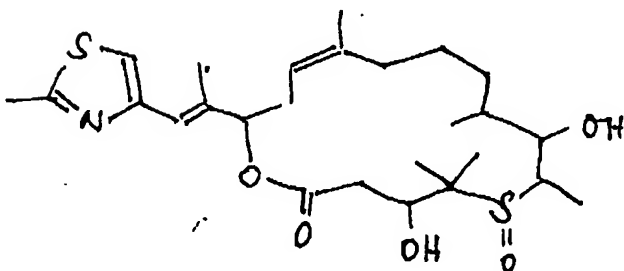
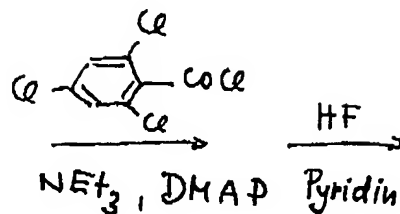
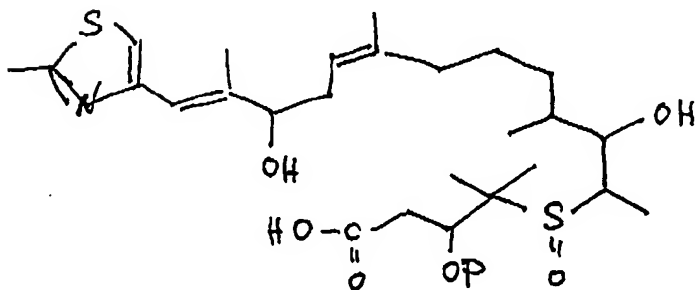
Synthesebeispiel Ia:  $X = SO$ ,  $R^1, R^2 = CH_3$

$z-y = C=C$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^4 =$  

mit  $R^5 = CH_3$ ,  $R^6 = 4-(2\text{-Methylthiazolyl})$



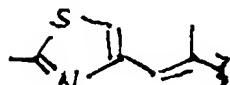
P = Schutzgruppen, z.B. Silyl

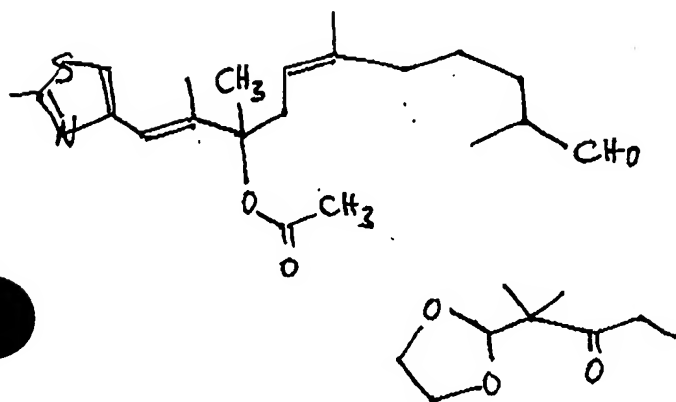


= 5-Thiaepokilon D

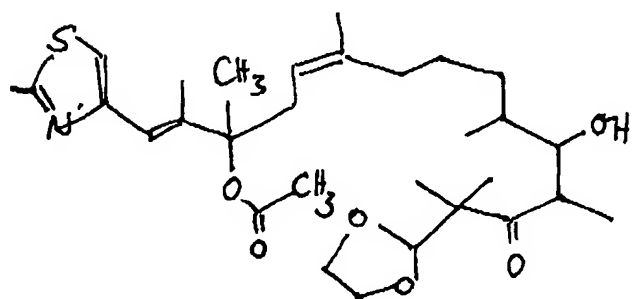


Synthesebeispiel Ib:  $X = C=O$ ,  $R^1, R^2 = CH_3$ ,

$z-y = >C^{\ominus}-C^{\ominus}<$ ,  $R^3 = CH_3$ ,  $R^4 =$  



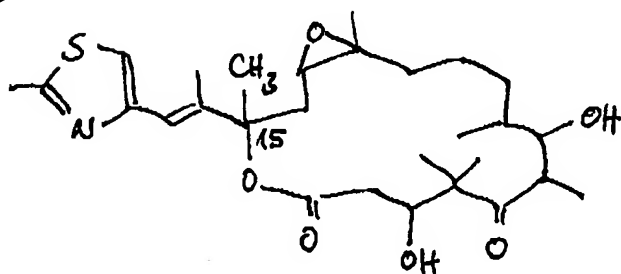
LDA  $\rightarrow$



1. Ceramium-  
nitrat  $\rightarrow$

2.  $+BnLi$

3. Dimethyldioxiran



= 15-Methyl epothilone B

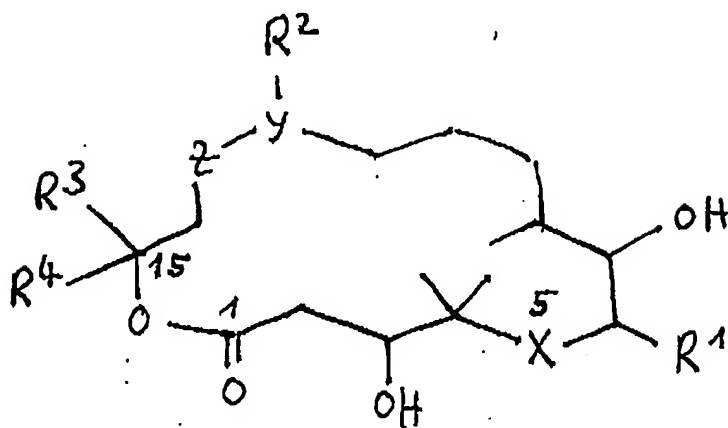
Unser Zeichen: 13171

Neue Deutsche Patentanmeldung

Hoefle

### Patentansprüche

1. Epothilon der allgemeinen Formel (I):



I

mit den folgenden Bedeutungen

$X = >C=O$  oder  $>S=O$  und/oder

$R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ -Alkenyl und/oder

$R^2 = H$  oder  $C_{1-6}$ -Alkyl und/oder

$Y-Z = >C=C<$  oder  $>\underline{C-O-C}<$  (Epoxidring) und/oder

$R^3 = H$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ -Alkenyl und/oder

$R^4 =$  Bicycloaryl, Bicycloheteroaryl oder  $-C(R^5)=CHR^6$ , wobei

$R^5 = H$  oder  $CH_3$  und

$R^6 =$  Aryl oder Heteroaryl,

wobei für  $X = >C=O$  nicht  $R^3 = H$  ist,

sowie eine, mehrere oder alle denkbaren Kombinationen der Reste  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $Y-Z$ .

2. Epothilon nach Anspruch 1, wobei es sich bei  $R^4$  um einen in der Epothilon-Chemie üblichen Bicycloaryl- oder Bicycloheteroarylrest handelt.

3. Epothilon nach Anspruch 1, wobei es sich bei  $R^6$  um einen in der Epothilon-Chemie üblichen Aryl- oder Heteroarylrest handelt.

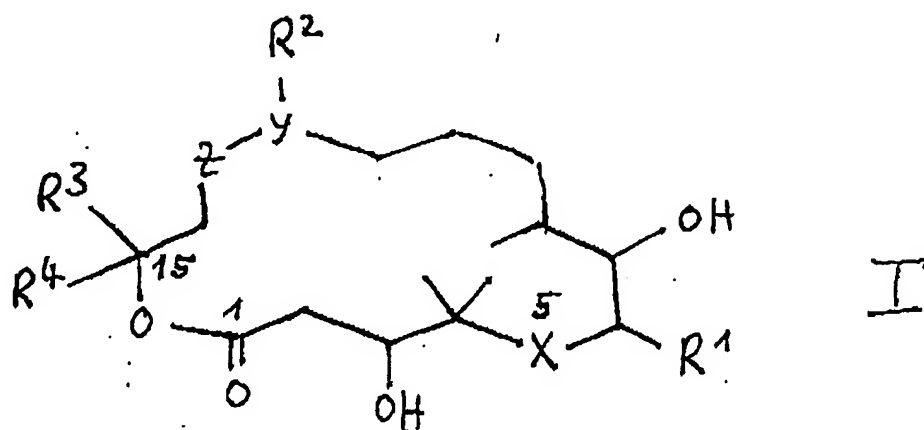
4. Epothilon nach Anspruch 3, wobei es sich bei dem Heteroarylrest um einen monocyclischen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaromat handelt, der ein oder mehrere O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann.

5. Epothilon nach Anspruch 3, wobei es sich bei dem Arylrest um einen Heteroaromaten mit einem oder mehreren und insbesondere 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen handelt.

6. Mittel zur Krebstherapie und/oder zur Behandlung sonstiger Zellwachstumsstörungen, bestehend aus oder enthaltend ein oder mehrere Epothilone gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche neben üblichen Hilfsstoffen.

# Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft 5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone gemäß Formel I



mit den folgenden Bedeutungen:

X = >C=O oder >S=O

R<sup>1</sup> = C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>2-6</sub>-Alkenyl

R<sup>2</sup> = H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl

Y-Z = >C=C< oder >C-O-C< (Epoxidring)

R<sup>3</sup> = H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>2-6</sub>-Alkenyl

R<sup>4</sup> = Bicycloaryl, Bicycloheteroaryl oder -C(R<sup>5</sup>)=CH-R<sup>6</sup>,

wobei

R<sup>5</sup> = H oder CH<sub>3</sub> und

R<sup>6</sup> = Aryl oder Heteroaryl

wobei X nicht >C=O bedeutet, wenn R<sup>3</sup> = H ist.